

# Загадка болезни Авраама Линкольна,

или Что следует называть симптомом/синдромом/болезнью Линкольна?

**В начале 60-х годов прошлого столетия появилась теория о том, что 16-й президент США Авраам Линкольн страдал синдромом Марфана (СМ). В течение тридцати лет у этой теории практически не было достойных оппонентов, и лишь в 90-х годах были предложены альтернативные гипотезы болезни президента.**

**В данном обзоре попытаемся ответить на вопрос о том, страдал ли все-таки Линкольн СМ. Для этого, во-первых, обратимся к современному определению этой патологии, и, во-вторых, сопоставим имеющиеся сегодня знания с историей болезни Линкольна. Возможно, ответ на приведенный выше вопрос покажется не таким однозначным, как полвека назад.**

## Синдром Марфана — это не только высокий рост, худоба и арахнодактилия

В 1896 году французский педиатр Антуан Бернард Марфан (1858-1942) на заседании медицинского общества в Париже сообщил о своей пациентке — 5-летней девочке Габриель астенического телосложения с диспропорционально длинными конечностями и врожденной контрактурой пальцев. И хотя у пациентки Марфана в соответствии с современными представлениями имела место другая патология соединительной ткани (контрактурная арахнодактилия), подобный габитус (высокий рост, выраженная худоба, узкая грудная клетка, непропорционально длинные руки с длинными паукообразными пальцами) с тех пор стали именовать синдромом Марфана.

В наши дни под СМ понимают наследственное заболевание соединительной ткани со значительной вариабельностью клинических проявлений, среди которых наиболее характерными являются поражения сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата и органа зрения (так называемая классическая триада СМ). Распространенность этого заболевания в популяции составляет от 1:5000 до 1:10000, независимо от географии, расы или пола.

Наиболее частой патологией органа зрения у лиц с СМ является миопия. Эктопия хрусталика (вывих, подвывих) наблюдается приблизительно у 60% больных и считается патогномоничным признаком для СМ. Также у лиц с этим заболеванием значительно повышен риск отслоения сетчатки, развития глаукомы и раннего образования катаракты.

Со стороны опорно-двигательного аппарата при СМ наиболее характерными признаками являются усиленный рост костей в длину и гипермобильность суставов. Конечности диспропорционально длинные по отношению к туловищу (долихостенометрия). Ускоренный рост ребер может приводить к деформации грудной клетки с вдавлением грудины (воронкообразная грудь, *pectus excavatum*) или ее выпячиванием (килевидная грудь, *pectus carinatum*). Часто отмечается сколиоз разной степени выраженности.

Основной причиной высокой заболеваемости и ранней смертности лиц с СМ является поражение сердечно-сосудистой системы, прежде всего расширение аорты на уровне синуса Вальсальвы, расслоение и разрыв аорты (в том числе без наличия аневризмы), пролапс митрального клапана с/без регургитации, пролапс трикуспидального клапана, дилатация легочной артерии.

Что касается причины заболевания, то еще в 1931 г. Н. Weve предположил, что в основе клинических проявлений СМ лежит дефект мезодермы. В 1955 г. один из самых известных генетиков мира V.A. McKusick опубликовал монографию «Наследственные заболевания соединительной ткани», в которой важное место отвел описанию не только клинической картины, но и этиопатогенеза СМ. В 1966 г. появился еще один труд V.A. McKusick, пожалуй, один из самых цитируемых за всю историю медицины, — *Mendelian Inheritance In Man (MIM)*. В этом каталоге моногенных признаков и заболеваний человека СМ открывал новую нозологическую страницу наследственных заболеваний соединительной ткани. А в 1991 г. V.A. McKusick установил и молекулярно-генетическую основу этой патологии — мутацию гена фибриллина-1 (FBN1), локализованного на длинном плече хромосомы 15 в локусе 15q21.1. Нарушение синтеза фибриллина — одного из белков соединительной ткани — приводит к ее повышенной растяжимости и неспособности выдерживать физиологические нагрузки.

Установлено, что приблизительно в 75% случаев СМ передается по наследству (аутосомно-доминантный тип наследования), в остальных 25% причиной заболевания являются спорадические мутации. Это значит, что риск рождения больного ребенка в том случае, если один родитель страдает СМ, составляет 50%. Если больной ребенок родился у клинически здоровых родителей (в большинстве случаев — это результат спорадической мутации), риск рождения второго ребенка с синдромом Марфана намного меньше чем 50%, однако несколько выше чем в популяции. Это связано с тем, что у одного из родителей может иметь место соматический или эмбриональный мозаицизм СМ. Такие случаи,

хоть и нечасто, но встречаются. Пренатальная диагностика СМ при беременности высокого риска возможна в том случае, когда известен тип генной мутации, вызывающей заболевание в данной семье.

Несмотря на то что сегодня известна молекулярно-генетическая основа СМ, генетическое тестирование не играет ведущую роль в диагностике этого заболевания. Во-первых, такое исследование не является широкодоступным, во-вторых, мутация гена FBN1 может иметь атипичную локализацию или характер. Уже описано более 500 мутаций гена FBN1, которые приводят к развитию СМ (миссенс-мутации, фреймшифт-мутации (сдвиг рамки считывания), сплайс-сайт, нонсенс-мутации и др.). В третьих, мутации в гене FBN1 обнаружены не только у больных с СМ, но и при других сходных болезнях соединительной ткани, объединенных в группу фибриллинотий 1 типа. Большинство ошибочных диагнозов у родственников больных с СМ, как оказалось, связаны с переоценкой значимости молекулярно-генетических исследований — положительный результат у одного члена семьи приводит к предвзятости диагноза у других.

Поэтому до настоящего времени диагноз СМ основывается преимущественно на клинических признаках и семейном анамнезе. Первые диагностические критерии этого заболевания были приняты экспертами в 1986 г. и были включены в «Берлинскую нозологию наследственных нарушений соединительной ткани». В 1996 г. диагностические критерии СМ были пересмотрены и получили название Гентских критериев, среди которых выделены большие и малые (табл.). Большие критерии: расширение корня или расслоение аорты на уровне синуса Вальсальвы, эктопия хрусталика, эктазия твердой мозговой оболочки и наличие 4 из 8 специфических аномалий опорно-двигательного аппарата. «Большим» критерий считается вследствие его высокой специфичности, так как он редко встречается при других патологических состояниях и в общей популяции. Для всех систем, кроме скелетной, достаточным условием считается наличие одного большого или малого критерия, но в целом диагностическое решение должно приниматься на основании больших критериев.

## Линкольн и синдром Марфана: аргументы «за»

Жизнь 16-го президента США Авраама Линкольна была прервана на 56 году — он был убит выстрелом в голову 14 апреля 1865 г. в театре города Вашингтон бывшим актером Джоном Уилксом Буттом. Он был убит

именно в тот момент, когда страна с энтузиазмом и восторгом отмечала окончание кровавой и длительной Гражданской войны, что способствовало созданию вокруг его имени ореола мученика. Возможно поэтому в течение многих лет американцев интересовал вопрос о том, сколько смог бы прожить Авраам Линкольн, если бы не был убит, позволило бы состояние его здоровья совершить еще немало полезных дел на благо отечества или нет? История болезни Линкольна настолько интересна ученым и историкам, что в апреле текущего года Национальный музей здоровья и медицины США даже провел 2-дневный научный симпозиум, посвященный этой теме.

В XX столетии было высказано немало гипотез о состоянии здоровья и болезнях Линкольна. Наиболее известной является теория о том, что президент страдал СМ. К слову, эту болезнь приписывают также фараону Ахенатену, Гансу Христиану Андерсену, Шарлю де Голлю, Корнею Чуковскому, Николо Паганини, Осаме Бен Ладену и даже действующему президенту США Барак Обама, схожесть которого с фараоном Ахенатеном активно обсуждается в сети Интернет.

Теорию о том, что Линкольн страдал СМ, первым предложил А.М. Gordon в 1962 г. Его гипотеза основывалась на следующих фактах. Рост Авраама Линкольна составлял 193 см, что было значительно больше, чем средний рост мужчин того времени. У него были длинные руки и ноги с гипермобильными суставами, тонкие длинные пальцы, плоскостопие, узкое лицо, длинная тонкая шея. Его грудная клетка, по словам делового партнера Линкольна Уильяма Герндона,

была узкой и впалой.

Два года спустя Н. Schwartz установил клинический диагноз синдрома Марфана у 7-летнего мальчика, который являлся потомком прапрадеда Авраама Линкольна по отцовской линии. Это рассматривалось как еще одно подтверждение наличия СМ у президента.

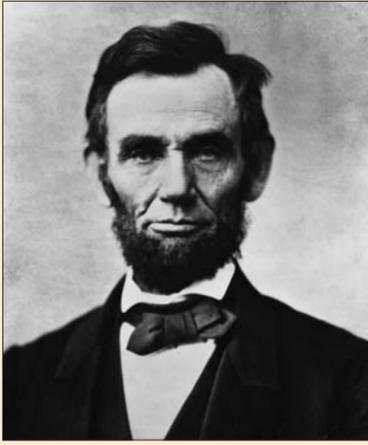
Несколько позже Н. Schwartz предположил, что у Линкольна была также недостаточность аортального клапана — один из важных компонентов СМ. В подтверждение этой теории Schwartz приводит одну интересную историю. На одной из фотографий, сделанной 15 ноября 1863 года, где Линкольн сидит, закинув ногу на ногу, изображение левой ноги расплывчатое (рис. 1). Линкольн заметил этот факт и удивился. Журналист Ноа Брукс (автор одной из биографий Линкольна) в беседе с президентом предположил, что размытое изображение является результатом пульсации артерий, которая приводит ногу в движение. Чтобы проверить эту идею, Линкольн скрестил ноги и убедился в том, что находящаяся сверху нога покачивается в такт пульсу. Именно этот эпизод Schwartz использовал как основное доказательство наличия у Линкольна аортальной регургитации. Более того, подобный симптом даже получил имя Линкольна.



Таблица. Диагностические критерии СМ

Система	Большие критерии	Малые критерии
Скелет и габитус	Не менее четырех признаков: – килевидная или воронкообразная деформация грудной клетки, требующая хирургического лечения – уменьшение отношения длины верхнего сегмента тела к нижнему (< 0,88 для детей старшего возраста или взрослых) или увеличение отношения размаха рук к росту (> 1,05) – сколиоз (> 20°) или спондиллолистез – ограничение разгибания в локтевом суставе (< 170°) – плоско-вальгусная деформация стопы – протрузия вертлужной впадины.	Два больших критерия или один большой и два из нижеперечисленных: – умеренно выраженная воронкообразная деформация грудной клетки, – гипермобильность суставов, – высокое (готическое) небо с тесным положением зубов, – характерные лицо и форма черепа (долихоцефалия, гипоплазия скуловых костей, энтофтальм, ретрогнатия)
Орган зрения	Вывих (эктопия) хрусталиков	– уплощение роговицы, – увеличение аксиального размера глазного яблока (причина миопии), – гипоплазия радужки или цилиарной мышцы (причина сужения зрачка)
Сердечно-сосудистая система	– дилатация корня аорты, – расслоение восходящей аорты	Пролапс митрального клапана с/без митральной регургитацией, дилатация легочной артерии без видимых причин до 40 лет, кальцификация митрального кольца до 40 лет, дилатация или расслоение нисходящей грудной/брюшной аорты до 50 лет
Дыхательная система		Спонтанный пневмоторакс, апикальные буллы
Кожные покровы и мягкие ткани		атрофические стрии без явных причин, рецидивирующие или послеоперационные грыжи
Твердая мозговая оболочка	Эктазия в пояснично-крестцовом отделе позвоночника (по данным КТ или МРТ)	
Семейный анамнез	Наличие критериев СМ у родителей, детей или сибсов мутации гена FBN1, характерные для СМ наследование маркерного гаплотипа ДНК, сцепленного с СМ в семье	

Следует заметить, что аортальная регургитация – это синдром, для описания которого используется едва ли наибольшее в истории медицины количество эпонимов. Эпонимические термины в медицине – это название симптомов, синдромов или заболеваний по имени врачей и ученых, впервые их описавших, или по имени пациентов. Количество широко используемых эпонимических названий симптомов аортальной регургитации достигает десятка: симптомы Мюссе (ритмичное покачивание головы в такт пульсу), Ландольфи (пульсация зрачков), Мюллера (пульсация мягкого неба и язычка), Хилла (систолическое АД в подколенной ямке выше на 80-100 мм рт. ст., чем над плечевой артерией), пульс Корригана (видимая пульсация сонных артерий), шум Остина Флинга, двойной шум Дюрозье и др. Есть еще несколько менее известных эпонимических симптомов, в том числе и симптом Линкольна (покачивание ноги в такт пульсу).



В еще более поздней публикации Н. Schwartz приводит дополнительные факты, подтверждающие наличие недостаточности аортального клапана у Линкольна. Он отмечает, что Линкольн настолько плохо чувствовал себя в последние месяцы жизни, что вряд ли бы пережил второй срок на посту президента.

Приблизительно за 7 недель до убийства близкий друг Линкольна Джошуа Спид был свидетелем чрезвычайно эмоционального эпизода, во время которого две настойчивые женщины просили у Линкольна помилования для лиц, уклонявшихся от мобилизации. Как только женщины ушли, Спид обратился к Линкольна: «Это удивительно, что такая сцена не убила тебя». Президент, задумавшись на некоторое время, ответил: «Да, ты в определенной степени прав. Я не должен подвергать себя сильным переживаниям. Я чувствую себя сейчас нехорошо, у меня постоянно мерзнут руки и ноги, и мне, наверное, следовало бы лечь в постель. Но ситуация, свидетелем которой ты сейчас стал, не может причинить мне вред. По правде говоря, это сцена – единственное, что смогло сегодня заставить меня забыть о моем состоянии и доставило мне хоть какое-то удовольствие». Н. Schwartz объясняет «мерзнущие» руки и ноги Линкольна централизацией кровообращения, причиной которой была аортальная недостаточность.

В последние месяцы жизни Линкольн сильно уставал. Физическая нагрузка, которая незадолго до этого была источником удовольствия для президента, быстро изнуряла его. Такую утомляемость, считает Schwartz, нельзя считать нормальной для 56-летнего мужчины без избытка массы тела, никогда не курившего и не злоупотреблявшего алкоголем. Не остались без его внимания и такие симптомы как учащаяся в последние месяцы головная боль и обмороки.

Противники теории СМ у Линкольна приводят несколько контраргументов. Во-первых, кисти и пальцы у Линкольна были хоть и длинными, но вовсе не тонкими и изящными, какими они бывают у лиц с СМ. Более того, его руки выглядели мощными и мускулистыми. Что касается деформации грудной клетки (о которой мы знаем только со слов делового партнера Линкольна), то никто из врачей, присутствовавших на аутопсии и видевших обнаженное тело президента, не отметил такой аномалии в отчетах.

Несмотря на то что имеются некоторые доказательства в пользу других проявлений СМ у Линкольна (патология глаз, сердечно-сосудистой системы, отягощенный семейный анамнез), многим авторам они кажутся неубедительными. Известно, что Линкольн начал носить очки в возрасте 47 лет, причем очки для чтения (для коррекции пресбиопии), что является обычным явлением для лиц пожилого возраста. О другой патологии органа зрения не упоминается.

Немало возражений высказано и в адрес описанной выше истории с фотографией, благодаря которой в семиотике аортальной недостаточности появился симптом Линкольна. Так, фотографии утверждают, что нога Линкольна на обшуджаемом снимке просто находится вне фокуса (фотографирование в девятнадцатом веке требовало длинной выдержки, а оставаться абсолютно неподвижным от нескольких минут до получаса достаточно сложно). Ряд клиницистов считают покачивание ноги в такт пульсу при закидывании ноги на ногу абсолютно нормальным явлением, часто наблюдаемым у здоровых лиц. Другие видят в этом явлении результат вазодилатации, характерной для инкубационного периода оспы, которую, как известно, Линкольн перенес в конце 1863 года.

Также разумным является замечание о том, что в записях врачей Линкольна нет упоминания о наличии патологических шумов в сердце или других признаков заболевания сердца. Более того, в отчете о вскрытии нет указания на наличие аномалии или патологии аорты.

### Линкольн и синдром Марфана: аргументы «против»

И наконец, синдром Марфана, диагностированный у дальнего родственника Линкольна, вряд ли стоит рассматривать в качестве веского аргумента, так как лишь 1/4096 часть их генетического материала совпадает.

### Другие версии

Большинство ученых не подвергают сомнению тот факт, что Авраам Линкольн болел малярией и оспой в легкой форме. Достаточно давно имела место дискуссия о том, мог ли президент переболеть скарлатиной в 1860 году, когда с этим инфекционным заболеванием слег его сын. Но так как в данном контексте обсуждался всего лишь эпизод легкого недомогания в течение нескольких дней, развивать эту тему в данном обзоре мы не станем. Значительно более дискуссионные гипотезы были предложены в конце XX столетия. Их мы рассмотрим немного подробнее.

В 1994 г. в журнале Nature Genetics была опубликована статья, в которой ученые из Университета Миннесоты (L. Ranum et al.) высказали предположение о том, что Авраам Линкольн страдал наследственной спинальной атаксией 5 типа.

В настоящее время атаксии принято разделять на приобретенные и наследственные, которые, в свою очередь, делятся на аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и X-сцепленные. Аутосомно-доминантные атаксии – это генетически гетерогенная группа заболеваний, представленная преимущественно спинномозжечковыми атаксиями (spinocerebellar ataxia, SCA). Основными проявлениями SCA являются: нарушение координации движений, шаткая походка, нарушения речи. В настоящее время выделяют около 30 типов SCA в зависимости от локализации гена, мутация которого приводит к развитию заболевания. Номер типа SCA (SCA1, SCA2 и т.д.) зависит от очередности обнаружения мутации.



Рис. 1. Фото, сделанное 15 ноября 1863 г.

Авторы статьи, о которой упоминалось выше, в начале 90-х годов XX столетия картировали 5-й по счету ген, мутация которого приводит к развитию SCA (ген SPTBN2, локус 11p13 в области центромеры 11 хромосомы). Следовательно, эту форму атаксии назвали SCA5. Но помимо порядкового номера она также получила название атаксии Линкольна, так как мутация гена в 11 хромосоме была выявлена только в одной семье – у потомков деда и бабушки Авраама Линкольна по отцовской линии. Всего американские ученые обследовали 170 человек из рода Линкольных и у 56 из них обнаружили не угрожающую жизни аутосомно-доминантную атаксию, которая как по клиническим, так и по генетическим характеристикам отличалась от SCA, гены которых были картированы ранее.

SCA5 наследуется по аутосомно-доминантному типу, поэтому риск рождения больного ребенка в случае, когда один родитель имеет это заболевание, составляет 50%. Если предположение авторов о том, что дед или бабушка Авраама Линкольна страдали этой формой атаксии, верное, то вероятность того, что президент унаследовал мутацию, составляет 25%.

Есть ли основания помимо результатов обследования дальних родственников предполагать наличие у Линкольна SCA5? По всей видимости, да. Отмечено, что первые симптомы этого заболевания проявляются как правило в возрасте 30-50 лет (зарегистрированы случаи манифестации SCA5 в возрасте от 4 до 70 лет). Наиболее характерным симптомом является именно этой формы наследственной атаксии являются дискоординация движений рук и ног, атактичная походка (нарушение равновесия во время ходьбы) и дизартрия (невнятная речь). В биографиях Линкольна нередко упоминается его неуклюжая, нетвердая походка, которую можно рассматривать как начальное проявление заболевания.

В 2001 г. в журнале Perspectives in Biology and Medicine Norbert Hirschhorn разместил статью «Голубые пилюли Авраама Линкольна. Было ли у нашего 16-го президента отравление ртутью?». То, что Линкольн в течение определенного времени принимал «голубые пилюли» (широко назначавшееся в XIX столетии лекарство, содержащее мелкодисперсную элементарную ртуть), – доказанный факт. Спор ведется вокруг причины приема этого лекарственного средства. Некоторые авторы считают, что это был сифилис, которым президент «обзавелся» еще в 26 лет, а затем заразил свою жену и через нее детей. Другие авторы, в том числе Norbert Hirschhorn придерживаются точки зрения, что «голубые пилюли» были для Линкольна средством от депрессии или ипохондрии. Norbert Hirschhorn считает, что

психоневрологические симптомы у Линкольна (эмоциональная лабильность, повышенная возбудимость, эксцентричное поведение, вспышки гнева, инсомния, забывчивость, тремор рук во время стресса) являются результатом нейротоксического действия ртути. Правда он отмечает, что Линкольн перестал принимать пилюли практически сразу после инаугурации, так как понимал негативные последствия приема этого препарата.

И наконец, наиболее поздней является теория множественной эндокринной неоплазии типа 2В (MEN2B). Под термином «множественная эндокринная неоплазия» понимают группу разнородных наследственных заболеваний, при которых отмечается поражение двух и более органов эндокринной системы. Для MEN2B характерны такие проявления как медуллярная карцинома щитовидной железы (100% больных), феохромоцитома (50%), нейрофиброматоз с поражением слизистых оболочек полости рта и губ, марфаноидная внешность, патология глаз (фиброзное перерождение роговицы, гипоплазия радужки, глаукома, сухой кератоконъюнктивит, подвывих хрусталика), интестинальный нейрофиброматоз.

Наличие этого тяжелого заболевания у Авраама Линкольна и некоторых других членов его семьи предположил известный американский кардиолог, специалист по редким болезням, эксперт по вопросам здоровья президентов США John G. Sotos. Он также является научным консультантом популярного телевизионного сериала «Доктор Хаус». По мнению профессора J.G. Sotos диагноз MEN2B объясняет практически все симптомы и особенности Линкольна: строение тела (высокий рост, длинные конечности, худоба, плоскостопие, впалая грудь, гипермобильность суставов), неправильную форму головы и асимметрию лица (краниосиноз), осунувшееся лицо (что было результатом сниженного мышечного тонуса, а не печальным выражением лица и проявлением депрессии, как многие ошибочно считают), утолщенные «бугристые» губы (невриномы), частые запоры (следствие интестинального нейрофиброматоза) и др.

J.G. Sotos считает, что в последние годы жизни у Линкольна уже было злокачественное новообразование, характерное для MEN2B, вероятно, феохромоцитомы. Sotos уверен, что если бы не произошло убийство, президент прожил бы не намного дольше. В пользу этой идеи J.G. Sotos приводит следующие аргументы. Линкольн начал терять вес в 1860 году, его прогрессирующую худобу отмечали многие современники. Гипсовые маски сделанные в 1860-м и 1865 году (вторая незадолго до смерти) указывают на значительное истончение мягких тканей лица. Внешний вид президента разительно изменился за последний год жизни, (рис. 2), как это часто происходит при онкологических заболеваниях.



Рис. 2. Фотографии Линкольна, сделанные в январе 1864 (а) и феврале 1865 года (б)

Утомляемость, головные боли, обмороки, «мерзнущие» руки и ноги, сниженные толерантности к физической нагрузке, повышенная потливость в последние месяцы жизни также свидетельствуют в пользу феохромоцитомы.

Диагноз MEN2B подтверждают также данные семейного анамнеза: ранняя смерть трех сыновей Линкольна (в возрасте до 20 лет), их марфаноидный габитус и утолщенные губы. Только один сын Роберт имел нормальное телосложение – он дожил до 82 лет.

И J.G. Sotos, и L. Ranum в течение нескольких лет добиваются разрешения на проведение анализа ДНК Линкольна, который с высокой вероятностью мог бы подтвердить или опровергнуть их гипотезы. Тем более что для проведения такого исследования не требуется эксгумация останков президента, так как в Национальном музее здоровья и медицины США хранятся образцы тканей Линкольна (фрагменты черепа, волосы, одежда с многочисленными следами крови, пуля, извлеченная из тела и др.). Как отмечает профессор J.G. Sotos, «у нас нет недостатка в ДНК Линкольна, загвоздка только в том, чтобы убедить ответственных лиц разрешить использовать образцы его тканей для анализа».

Почему же такое разрешение до сих пор не получено? Основных причин две. Во-первых, считается, что методы генетической диагностики еще не настолько совершенны, чтобы обеспечить 100% гарантию правильности заключения. Но при проведении исследования образцы со следами ДНК Линкольна будут частично разрушены, что может оказаться в будущем невосполнимой потерей.

Во-вторых, многих экспертов беспокоит этический вопрос. Когда около 100 лет назад встал вопрос о перезахоронении останков Линкольна, его единственный оставшийся к тому времени в живых сын попросил оставить тело отца в покое. Его желание должно быть учтено и в данной ситуации, считает дирекция музея. И наконец, не решен вопрос о том, должны ли быть представлены результаты исследования широкой общественности, если генетический анализ все же будет проведен. А без его проведения нам остается только обсуждать уже имеющиеся и предлагать новые гипотезы.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Наталья Мищенко